

EFEITOS DO PICNOGENOL® NA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA CRÔNICA

EFFECTS OF PYCNOGENOL® ON CHRONIC ATHEROSCLEROSIS

RESUMO

A doença aterosclerótica crônica (DAC) é uma condição bastante prevalente em nosso meio e uma das principais doenças cardiovasculares ligadas ao envelhecimento. Dentre as opções terapêuticas adjuvantes, o Picnogenol®, extrato da casca do *Pinus pinaster*, tem sido alvo de estudo em decorrência de função antioxidante, anti-inflamatória e antiplaquetária. Este artigo é uma revisão narrativa, cujo objetivo é avaliar o uso do Picnogenol® como opção terapêutica da DAC. Os estudos incluídos foram pesquisados nas bases de dados: PubMed, Scielo, The Cochrane Library, Scopus e LILACS, sendo excluídos, considerando suas restrições para avaliação terapêutica, os relatos de caso e séries de caso com $n \leq 5$. Como resultado, os estudos têm apontado vantagens do uso de Picnogenol® no tratamento da DAC, assim como de outras doenças cardiovasculares, porém, o número de pesquisas ainda é pequeno (principalmente ensaios clínicos) e há importantes limitações de tamanho amostral, o que dificulta sua atual recomendação na prática clínica.

Descritores: Pinus; Aterosclerose; Fitoterapia; Cardiopatias; Antioxidantes.

ABSTRACT

Chronic atherosclerosis is a highly prevalent condition and one of the main cardiovascular diseases linked to the aging process. Among the adjuvant therapeutic options, Pycnogenol® (*Pinus pinaster* bark extract) has been studied because of its antioxidant, anti-inflammatory and antiplatelet functions. This article is a narrative review aimed at evaluating the use of Pycnogenol® as a therapeutic option in the treatment of chronic atherosclerosis. The studies included were obtained from the following databases: PubMed, Scielo, The Cochrane Library, Scopus and LILACS. Case reports and case series with $n \leq 5$ were excluded due to their restrictions for therapeutic evaluation. As a result, the studies have indicated advantages in the use of Pycnogenol® in the treatment of chronic atherosclerosis as well as other cardiovascular diseases. However, the number of studies is still small (particularly clinical trials), and there are important sample size limitations, which restricts its current recommendation in clinical practice.

Keywords: Pinus; Atherosclerosis; Phytotherapy; Heart Defects, Conginital; Antioxidants.

Lucas Soares Bezerra^{1,2}
 Marcelo Antônio Oliveira
 Santos-Veloso^{1,3}
 Natanael da Silva Bezerra
 Junior⁴
 Ândrea Virgínia
 Chaves-Markman^{1,2,3}

1. Grupo de Pesquisa em Epidemiologia e Cardiologia (EPICARDIO), Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.
2. Curso de Medicina, Departamento de Saúde, Centro Universitário Maurício de Nassau, Recife, PE, Brasil.
3. Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.
4. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

Correspondente:
 Centro Universitário Maurício
 de Nassau. Rua Jonathas de
 Vasconcelos, 316, Boa Viagem
 Recife, PE - Brasil, CEP: 51021-140.
 lucassbezerra@gmail.com

Recebido em 01/05/2018,
 Aceito em 03/12/2018

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) estão entre as mais importantes causas de morte em todo o mundo.¹ Este fato se deve às modificações no perfil do processo de adocimento a nível mundial, com redução das mortes associadas a patologias infecto-contagiosas e um aumento na incidência de doenças crônicas não transmissíveis, além de sua relação direta com o aumento da expectativa de vida e aos hábitos sociais.²

Dentre as patologias cardiovasculares ligadas ao processo de envelhecimento, a doença aterosclerótica crônica (DAC) é a principal representante, considerando sua alta incidência em sujeitos adultos, principalmente acima dos 45 anos de idade.³ Apesar dos sintomas clínicos das DCV estarem mais presentes a partir da meia-idade, o processo aterosclerótico tende a se iniciar ainda na infância.¹

Na terapêutica das DCV, considerando seus múltiplos fatores, ter uma ampla abordagem se faz necessário. Isso inclui tanto o tratamento farmacológico tradicional quanto a adoção de hábitos de vida saudáveis.² Muitos esforços têm sido tomados no intuito de melhorar e prevenir o perfil de pacientes acometidos pelas DCV, inclusive sendo um tema de grande importância ao considerarmos o tamanho populacional acometido e os gastos ao sistema de saúde a partir de dificuldades no controle de doenças consideradas preveníveis.¹

Dentre as substâncias terapêuticas adjuvantes, o picnogenol®, extrato da casca do pinheiro francês (*pinus pinaster*), tem demonstrado possíveis efeitos antioxidante, anti-inflamatório e antiplaquetário.^{4,5} Mais de dois terços do extrato do picnogenol® é formado por procianidinas, estas consistindo em subunidades de catequinas e epicatequinas.⁶ Seu

uso tem sido estudado em diversas aplicações médicas e em diferentes patologias, como na retinopatia vascular, insuficiência venosa, isquemias, DAC, doenças inflamatórias, melasma e no efeito retardador do processo de envelhecimento,^{7,8} além de apresentar provável diminuição dos níveis de proteína C reativa e da toxicidade celular causada pela administração de drogas antitumorais.^{9,10}

Em revisão sistemática e metanálise desenvolvida por Zhang et al.,¹¹ avaliando os efeitos do picnogenol® em pacientes com hipertensão arterial, foi observada a partir de diferentes estudos uma significativa redução dos níveis de pressão arterial (PA) em ensaios clínicos, sendo mais acentuada nos estudos com mais de 12 semanas de duração e nos sujeitos com maiores níveis de PA.

Nos pacientes portadores de DAC alguns estudos foram realizados a fim de avaliar a eficácia do picnogenol® como opção terapêutica adjuvante. Os resultados se demonstram em uma análise geral favoráveis ao seu uso, apesar do baixo número de estudos produzidos e das limitações que estes possuem.

METODOLOGIA

O presente trabalho refere-se a um artigo de revisão acerca dos efeitos do picnogenol® diante da DAC, com enfoque na fisiopatologia da doença e da farmacologia e terapêutica do fármaco.

A busca pelos estudos foi feita nas bases de dados *PubMed*, *Scielo*, *The Cochrane Library*, *Scopus* e *LILACS*, a partir de combinações dos termos “pinus”, “picnogenol®” e “aterosclerose”. Foram avaliados estudos em Inglês, Espanhol e Português publicados nos últimos 15 anos. Foram excluídos relatos de caso e séries de caso com $n \leq 5$, considerando suas restrições para avaliação terapêutica.

FISIOPATOLOGIA DA DAC

A aterosclerose é uma doença multifatorial, de caráter lento e progressivo, resultante de formas distintas de respostas celulares e moleculares. Fatores como o acúmulo de lipídeos, elementos fibrosos e células inflamatórias que com o tempo vão se depositando nas paredes das artérias, são os responsáveis pela formação de estrias ou placas gordurosas que costumam cursar com a obstrução das mesmas.³ Dentre os lipídeos mais relevantes em termos biológicos, destacam-se o colesterol, os triglicérides, os fosfolípidos e os ácidos graxos.¹²

Estudos vêm apontando que formação de estrias gordurosas já podem ser encontradas na camada íntima da aorta a partir dos três anos de idade e nas coronárias ao longo da adolescência, com progressão na fase adulta, marcadamente após a terceira ou quarta décadas de vida.¹³

O principal identificador de risco para o diagnóstico de doença aterosclerótica é a própria manifestação prévia da doença, seguido de condições de alto risco como diabetes *mellitus* 1 e 2, doença renal crônica e hipercolesterolemia familiar.¹² Os fatores de risco para o desenvolvimento da DAC estão melhor listados na Tabela 1.

No processo de aterogênese, há a mediação funcional de linfócitos T, alguns macrófagos derivados de monócitos, células endoteliais e do músculo liso. Após a ativação destas células, ocorre a interação entre citocinas,

Tabela 1. Fatores de risco para o desenvolvimento de doença aterosclerótica crônica. Adaptado de Xavier et al.¹² e Romaldini et. al.¹³

Fatores de risco
Aterosclerose subclínica
Diabetes <i>mellitus</i> 1 e 2
Dislipidemia
Doença renal crônica
Eventos ateroscleróticos passados
Hipercolesterolemia familiar
Hipertensão arterial
Obesidade
Tabagismo

fatores de crescimento, moléculas de adesão, agregação de lipídeos e a proliferação de células da musculatura lisa. Além disso, o estresse oxidativo ainda pode induzir a resposta inflamatória.³

PROPRIEDADES QUÍMICAS DO PICNOGENOL®

O picnogenol® é um extrato aquoso composto basicamente por metabólitos secundários - os flavonoides, catequina, ácidos fenólicos, taxifolina e ácidos cinâmicos e seus glicosídeos.^{14,15}

No tocante às propriedades antioxidantes do picnogenol®, quando consideramos os componentes descritos através da ação dos grupos hidroxila dos anéis aromáticos, temos que estes podem potencialmente eliminar radicais livres incluindo os pequenos radicais hidroxila, evitando a peroxidação lipídica através da formação de radicais fenólicos, os quais são menos susceptíveis à oxidação em comparação, por exemplo, com o radical ciclopentadienila.¹⁶

De acordo com estudo que avaliou metabólitos do picnogenol® no plasma sanguíneo após consumo de dose única de 300mg ou de múltiplas doses de 200mg, foram relacionados à sua ingestão: catequina, ácido cafeico, ácido ferúlico, taxifolina e δ -(3,4-dihydroxy-phenyl)- γ -valerolactona. (Figura 1)⁶

USO DO PICNOGENOL® NO TRATAMENTO DA DAC

Alguns estudos têm apontado o uso do picnogenol® como terapia adjuvante diante dos casos de DAC. A ação do picnogenol® tem sido relacionada à inibição de alguns fatores de adesão, especialmente o receptor do tipo Toll 4 e o fator nuclear kappa B (NF- κ B), reduzindo a produção das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-1 β , o que viria a proteger o endotélio contra o estímulo inflamatório e ao consequente desenvolvimento aterosclerótico.^{9,17}

O tabagismo, enquanto fator de risco para diversas DCV, incluindo a DAC,^{12,13,18} tem sido alvo de estudo quanto aos possíveis benefícios do picnogenol®. O fármaco aparenta interferir no processo de ativação plaquetária, sendo que seu uso 30 minutos antes de fumar demonstrou inibição da ativação plaquetária e da formação de tromboxano.^{17,19} A dose única de 100 e 150mg demonstrou normalização dos índices de reatividade plaquetária após 10 dias, apesar

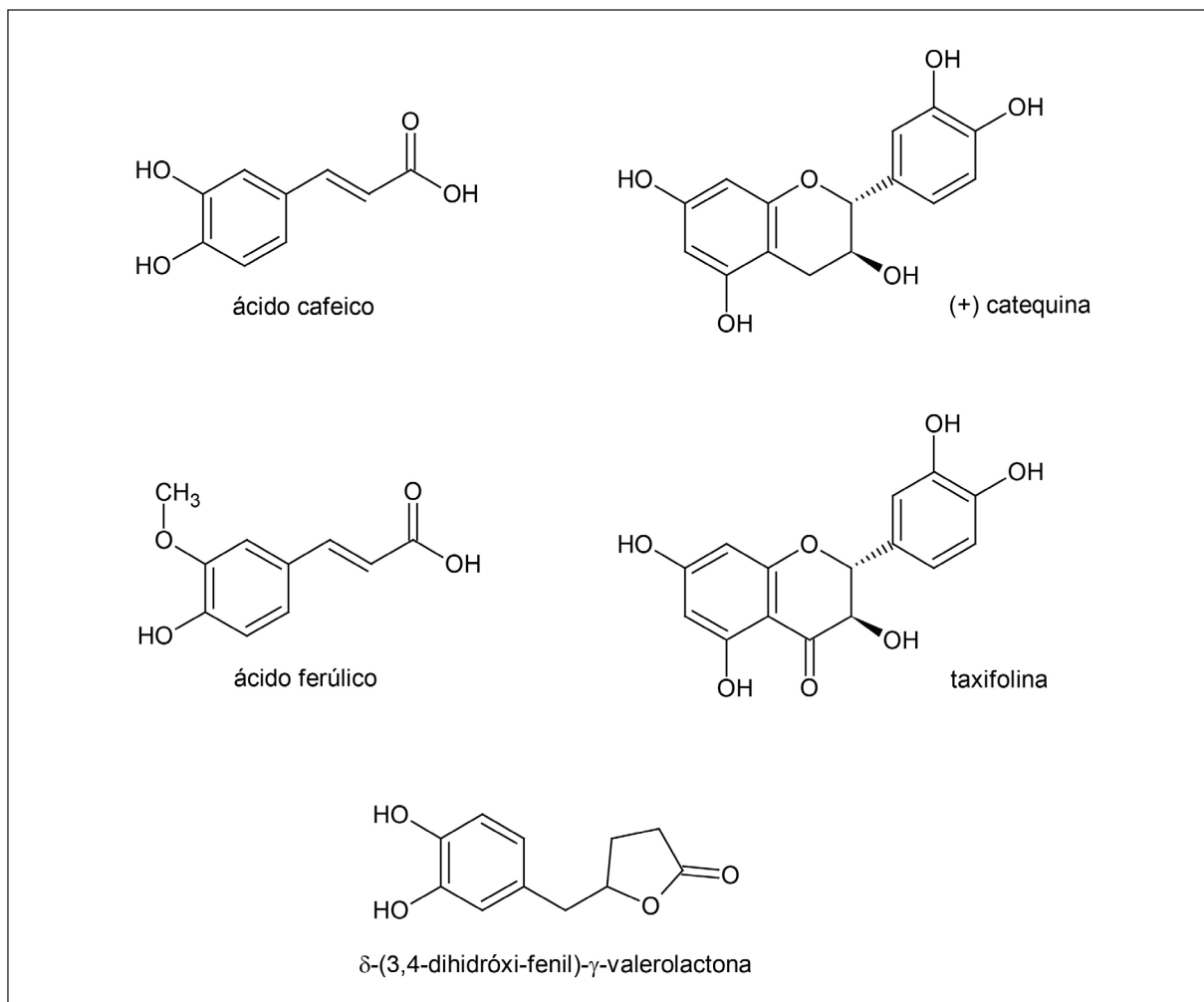


Figura 1. Metabólitos plasmáticos encontrados após ingestão de picnogenol®: ácido cafeico, catequina, ácido ferúlico, taxifolina e δ-(3,4-dihidroxi-fenil)-γ-valerolactona.

que apenas a dose de 200mg trouxe normalização por longos períodos, apesar do autor não especificar exatamente por quanto tempo.¹⁹

Em estudo desenvolvido por Belcaro et al.,²⁰ foi avaliada a ecogenicidade das placas em artérias carótidas e femorais de 79 sujeitos assintomáticos a partir da combinação entre picnogenol® (150mg/dia) e centella-asiática (450mg/dia) pelo período de seis meses, em grupo com prescrição de modificações no estilo de vida (MSV) e outro com MSV + picnogenol® e centella-asiática. Após seis meses, a redução no colesterol não demonstrou diferença estatística entre os grupos (houve um decréscimo de 16,8% no grupo terapia e 18,7% no controle), porém houve melhora na estabilidade da placa (de 11.22;2.3 para 22.4;1.1 com $p < 0,05$), na ecogenicidade da placa (de acordo com o percentual de componentes "mais brancos" nas imagens) passando de 16.7;1.7% para 34.2;2% ($p < 0,05$), além de haver diminuição no número de placas encontradas nas carótidas e bifurcações femorais.

Em *cross-over* com 23 sujeitos com DAC,²¹ comparando o efeito do picnogenol® 200mg/dia com o placebo por oito semanas, a dilatação mediada por fluxo apresentou melhora no grupo terapia (5.3+2.6 para 7.0+3.1), mas não houve

significância estatística no grupo controle. Apesar disso, os marcadores inflamatórios, plaquetários e os níveis de pressão arterial não sofreram alterações em ambos os grupos.

De acordo com um estudo observacional com 824 pacientes que tiveram estenose de placa aterosclerótica (>50-60%),²² foi encontrado efeito benéfico do picnogenol® na dosagem de 100mg/dia. Houve ainda maior benefício a partir do uso de picnogenol® a 100mg/dia em associação com 100mg/dia de Fração Triterpênica da Centella Asiática. Tais resultados demonstraram-se superiores àqueles encontrados nos grupos que fizeram doses diárias de aspirina® 100mg/dia, 50 ou 100mg de picnogenol®, ou aspirina® 100mg/dia com picnogenol® 100mg/dia.

Pütter et al.¹⁹ apresenta como vantagem do picnogenol® diante da aspirina como inibidor plaquetário, o fato deste não ocasionar o sangramento que pode ocorrer devido a inibição da ciclo-oxigenase. Apesar de seu efeito protetor antiaterosclerótico, a substância parece causar baixa diminuição da acumulação de macrófagos em placas já estabelecidas.⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até o presente momento diversos estudos têm apresentado um parecer favorável ao uso do picnogenol® e

seus benefícios clínicos nas DCV, o que inclui melhor controle da DAC e uma boa opção como terapêutica adjuvante. Apesar de tais benefícios, deve-se considerar que o número de estudos disponíveis ainda é baixo, além das limitações como tamanho amostral pequeno, poucos ensaios clínicos randomizados, ou possível viés que poderia levar à melhora clínica como incentivo à prática de exercícios físicos e reeducação alimentar. Portanto, até o momento não há evidências que suportem sua prescrição na prática

clínica, sendo necessário aguardar o desenvolvimento de novos estudos mais bem definidos e com redução das limitações supracitadas.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. Desenho e concepção original do estudo: LSB. Revisão de literatura: LSB; MAOSV; NSBJ. Redação final do manuscrito: LSB. Revisão crítica de conteúdo: MAOSV; NSBJ; AVCM.

REFERÊNCIAS

1. Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Desenvolvimento da aterosclerose na infância. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(4):276-283.
2. Bonfim ES, Oliveira BG, Calazans MIP, Pinto IS. Fatores de risco associados à aterosclerose em pacientes portadores de hipertensão e diabetes. *Cad Saúde e Desenvol.* 2015;7(4):44-51.
3. Gottlieb MG, Bonardi G, Moriguchi EH. Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. *Sci Med (Porto Alegre).* 2005;15(3):203-7.
4. Luo H, Wang J, Qiao C, Ma N, Liu D, Zhang W. Pycnogenol attenuates atherosclerosis by regulating lipid metabolism through the TLR4-NF- κ B pathway. *Exp Mol Med.* 2015;47:e191.
5. Xia R, Ji C, Zhang L. Neuroprotective Effects of Pycnogenol Against Oxygen-Glucose Deprivation/Reoxygenation-Induced Injury in Primary Rat Astrocytes via NF- κ B and ERK1/2 MAPK Pathways. *Cell Physiol Biochem.* 2017;42(3):987-98.
6. Grimm T, Skrabala R, Chovanová Z, Muchová J, Sumegová K, Liptáková A, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of maritime pine bark extract (Pycnogenol) after oral administration to healthy volunteers. *BMC Clin Pharmacol.* 2006;6:4.
7. Wei ZH, Peng QL, Lau BH. Pycnogenol enhances endothelial cell antioxidant defenses. *Redox Rep.* 1997;3(4):219-24.
8. Kim YG, Park HY. The effects of pycnogenol on DNA damage in vitro and expression of superoxide dismutase and HP1 in *Escherichia coli* SOD and catalase deficient mutant cells. *Phyther Res.* 2004;18(11):900-5.
9. Nikpayam O, Rouhani MH, Pourmasoumi M, Roshanravan N, Ghaedi E, Mohammadi H. The Effect of Pycnogenol Supplementation on Plasma C-Reactive Protein Concentration : a Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Nutr Res.* 2018;7(2):117-25.
10. Arhima MH, Gulati OP, Sharma SC. The effect of Pycnogenol on Fluoride induced Rat Kidney Lysosomal Damage in vitro. *Phyther Res.* 2004;18(3):244-6.
11. Zhang Z, Tong X, Wei YL, Zhao L, Xu JY, Qin LQ. Effect of Pycnogenol Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Public Health.* 2018;47(6):779-87.
12. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(1):1-22.
13. Romaldini CC, Issler H, Cardoso AL, Diamant J, Forti N. Fatores de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes com história familiar de doença arterial coronária prematura. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80(2):135-40.
14. D'Andrea G. Pycnogenol: A blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia.* 2010;81(7):724-36.
15. Jessberger S, Högger P, Genest F, Salter DM, Seefried L. Cellular pharmacodynamic effects of Pycnogenol® in patients with severe osteoarthritis: A randomized controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):537.
16. Dellinger B, Lomnicki S, Khachatryan L, Maskos Z, Hall RW, Adoukpe J, et al. Formation and stabilization of persistent free radicals. *Proc Combust Inst.* 2007;31(1):521-8.
17. Rohdewald P. Pleiotropic effects of French maritime pine bark extract to promote healthy aging. *Rejuvenation Res.* 2018; [Epub ahead of print].
18. Santos MAO, Bezerra LS. Trombocitopenia induzida por heparina: do diagnóstico ao tratamento. *Rev Med [Internet].* 2018;97(2):160-4.
19. Pütter M, Grottemeyer KHM, Würthwein G, Araghi-Niknam M, Watson RR, Hosseini S, et al. Inhibition of smoking-induced platelet aggregation by aspirin and pycnogenol. *Thromb Res.* 1999;95(4):155-61.
20. Belcaro G, Cornelli U. Variations in echogenicity in carotid and femoral atherosclerotic plaques with pycnogenol + *Centella asiatica* supplementation. *Int J Angiol.* 2017;26(2):95-101.
21. Enseleit F, Sudano I, Périat D, Winnik S, Wolfrum M, Flammer AJ, et al. Effects of Pycnogenol on endothelial function in patients with stable coronary artery disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study. *Eur Heart J.* 2012;33(13):1589-97.
22. Belcaro G, Ippolito E, Dugall M, Hosoi M, Cornelli U, Ledda A, et al. Pycnogenol® and *Centella asiatica* in the management of asymptomatic atherosclerosis progression. *Int Angiol.* 2014;34(2).